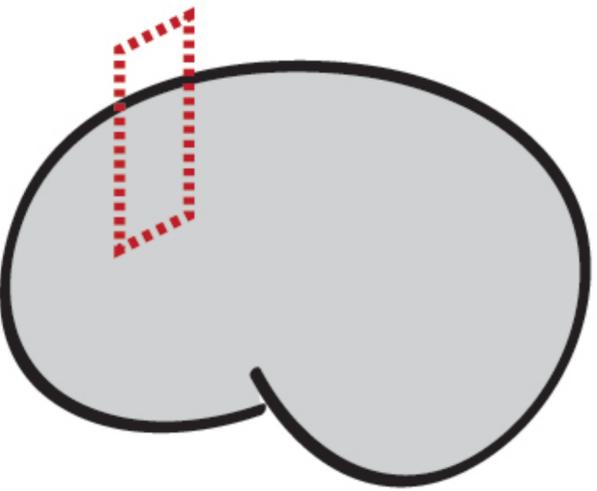


## **Untersuchung neuraler Stammzellen während der Entwicklung des humanen Neocortex**

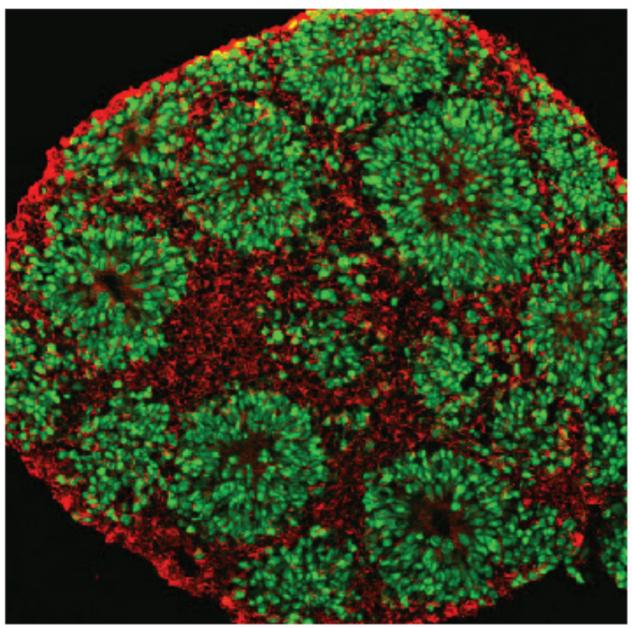
Der Neocortex ist verantwortlich für die erstaunlichen kognitiven Leistungen des Menschen und ist beim Menschen mit einer enormen Anzahl an Nervenzellen ausgestattet. Diese Nervenzellen werden während der Embryonalentwicklung durch kontrollierte Teilungen neuraler Stamm- und Vorläuferzellen gebildet. Eine Fehlregulation in der Entwicklung des Neocortex geht häufig mit kognitiven Beeinträchtigungen einher, was die Bedeutung der korrekten Regulation neuraler Stammzellen hervorhebt. In diesem Projekt sollen menschliche neurale Stammzellen mit Hilfe von Gehirn-Organoiden – einem neuen Versuchsmodell zur Erforschung der Gehirnentwicklung – untersucht werden.

Die Bildung von Nervenzellen aus neuralen Vorläuferzellen wird als Neurogenese bezeichnet. Während der Neurogenese wird eine Kaskade von Genen aktiviert, deren Genprodukte die Differenzierung von Stammzellen über Vorläuferzellen in Nervenzellen ermöglichen. Diese koordinierten Genexpressionsprogramme sind grundlegend für die korrekte Regulation neuraler Stammzellen des Neocortex. In diesem Prozess spielen Faktoren, die die Aktivität von Genen regulieren, eine zentrale Rolle. Das Hauptaugenmerk dieses Projektes liegt auf der Untersuchung von epigenetischen Mechanismen. Die Epigenetik befasst sich mit Faktoren, die die Aktivität eines Genes festlegen und diese Änderung der Genfunktion an Tochterzellen weitergeben, ohne die Sequenz der DNA selbst zu verändern. Polycomb-Proteine, eine Gruppe epigenetischer Repressoren, tragen in der Maus zur Regulation aller Phasen der Neocortexentwicklung bei. In vorangegangenen Arbeiten konnten wir mit Hilfe neuartiger Methoden zur Editierung des Epigenoms gezielt die Aktivität von Genen durch Polycomb-Proteine verändern und damit die Entwicklung des Neocortex beeinflussen. Im Menschen können Mutationen in Polycomb-Genen neurologische Entwicklungsstörungen hervorrufen, die oft mit Beeinträchtigungen kognitiver Fähigkeiten einhergehen. Dennoch ist die Funktionsweise der Polycomb-Proteine in der menschlichen Neurogenese größtenteils unbekannt. In diesem Projekt beabsichtigen wir, die Polycomb-Proteine zu charakterisieren, welche in neuralen Stammzellen des menschlichen Gehirns vorliegen. Des Weiteren soll die Rolle dieser Polycomb-Proteine in der Regulation neuraler Genexpression untersucht werden. Zu diesem Zweck sollen neue Methoden zur Editierung des Genoms und Epigenoms in Kombination mit humanen Gehirn-Organoiden eingesetzt werden. Diese oft auch als „Mini-Gehirne“ bezeichneten Gehirn-Organoiden sind dreidimensionale Strukturen, die in der Zellkultur aus menschlichen induzierten pluripotenten Stammzellen gewonnen werden können. Kortikale Gehirn-Organoiden ermöglichen es, die Bildung von Nervenzellen aus Stamm- und Vorläuferzellen zu erforschen. Entscheidend ist, dass mit Hilfe von Gehirn-Organoiden auch bestimmte neurale Vorläuferzellen, so genannte basale Radialglia, untersucht werden können, die in der Maus nur sehr spärlich auftreten. Im Gegensatz dazu kommen basale Radialglia während der Entwicklung des menschlichen Gehirns in großer Zahl vor. Außerdem wird vermutet, dass basale Radialglia für die Evolution des Gehirns aber auch bei der Entstehung menschlicher Krankheiten eine bedeutende Rolle spielen. Das vorliegende Projekt soll neue Einblicke in die Regulation neuraler Gene geben, die für unser Verständnis der humanen Gehirnentwicklung, der Regulation neuraler Stammzellen sowie neurologischer Entwicklungsstörungen von Bedeutung sind.

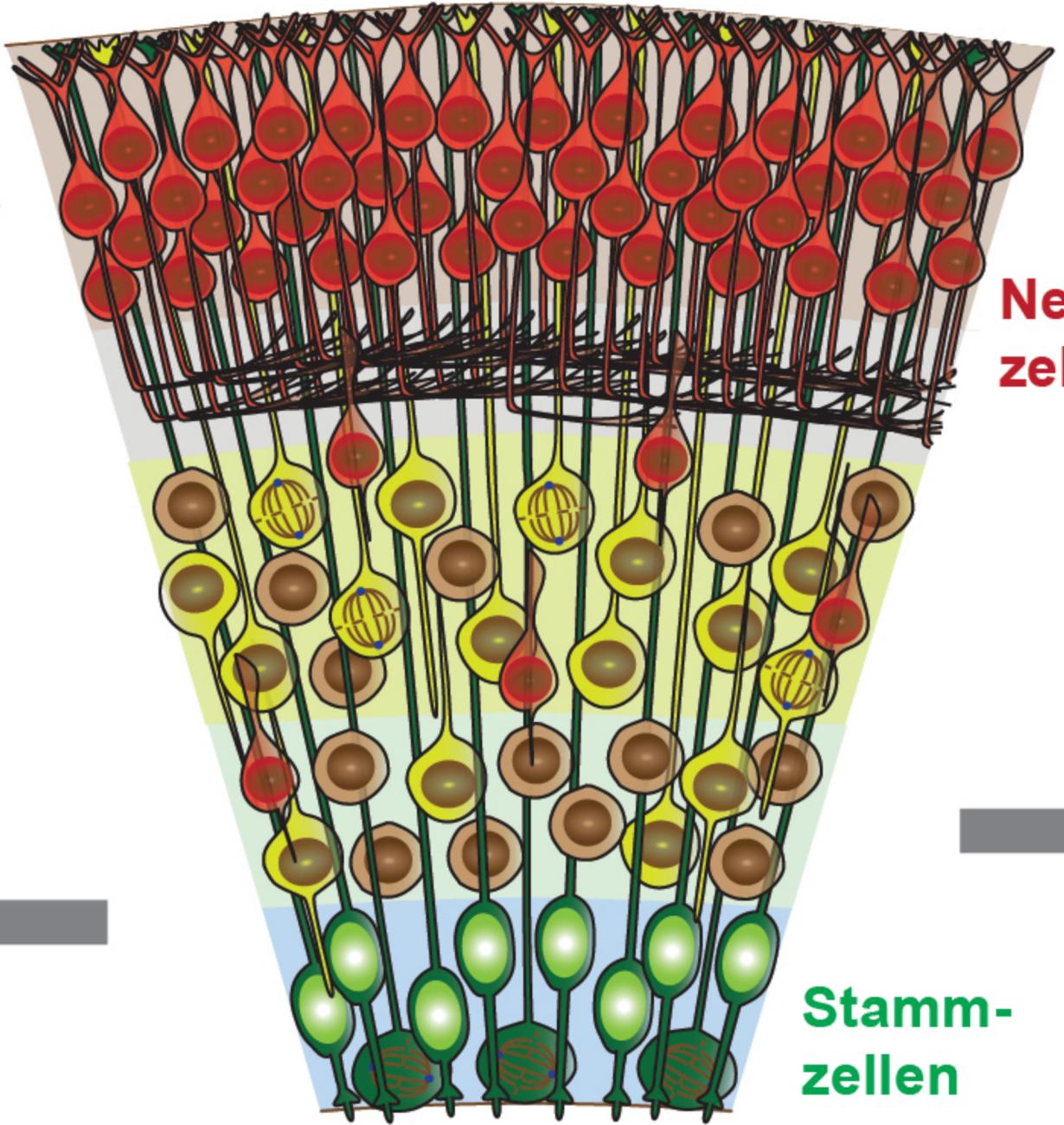
# Entwicklung des humanen Neocortex



# Modellierung in Gehirn-Organoiden



# Bildung von Nervenzellen aus neuronalen Stammzellen



# Wie regulieren epigenetische Mechanismen neurale Stammzellen?

